

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ritalin® LA 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Ritalin® LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Ritalin® LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Ritalin® LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ritalin LA 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

1 Kapsel enthält:

10 mg Methylphenidathydrochlorid
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 56,5 mg Sucrose pro Hartkapsel.

Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

1 Kapsel enthält:

20 mg Methylphenidathydrochlorid
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 112,9 mg Sucrose pro Hartkapsel.

Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

1 Kapsel enthält:

30 mg Methylphenidathydrochlorid
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 169,4 mg Sucrose pro Hartkapsel.

Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

1 Kapsel enthält:

40 mg Methylphenidathydrochlorid
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 225,9 mg Sucrose pro Hartkapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Zweiteilige Hartgelatine kapseln, die weiße bis cremefarbene, nahezu runde, wirkstoffbeschichtete Kugeln enthalten.

Ritalin LA 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Hartgelatine kapsel (hellbraunes, undurchsichtiges Oberteil und weißes, undurchsichtiges Unterteil) der Größe 2 mit dem Aufdruck NVR auf der einen und R10 auf der anderen Seite.

Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Weißer, undurchsichtiger Hartgelatine kapsel der Größe 2 mit dem Aufdruck NVR auf der einen und R20 auf der anderen Seite.

Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Gelber, undurchsichtiger Hartgelatine kapsel der Größe 2 mit dem Aufdruck NVR auf der einen und R30 auf der anderen Seite.

Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Hellbraune, undurchsichtige Hartgelatine kapsel der Größe 1 mit dem Aufdruck NVR auf der einen und R40 auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Ritalin LA ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben.

Besondere diagnostische Überlegungen zu ADHS bei Kindern

Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der DSM-Kriterien oder der Richtlinien in ICD gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen.

Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test existiert nicht. Eine adäquate Diagnose erfordert die Berücksichtigung medizinischer und spezieller psychologischer und pädagogischer Quellen sowie des sozialen Umfeldes.

Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung von Kindern mit einem Verhaltenssyndrom ab, das durch folgende Symptome charakterisiert sein kann: chronische kurze Aufmerksamkeitsspanne in der Anamnese, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, geringfügige neurologische Anzeichen und anormales EEG. Die Lernfähigkeit kann unter Umständen beeinträchtigt sein.

Eine Behandlung mit Ritalin LA ist nicht bei allen Kindern mit ADHS indiziert, und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome des Kindes in Bezug auf sein Alter vorausgehen.

Eine entsprechende pädagogische Betreuung und psychosoziale Maßnahmen sind im Allgemeinen notwendig. Wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben, muss die Entscheidung, ein Stimulans zu verordnen, auf Basis einer strengen Einschätzung der Schwere der Symptome des Kindes beruhen. Die Anwendung von Ritalin LA sollte immer in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation und den Verschreibungs-/Diagnose-Leitlinien erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die spezielle Galenik von Ritalin LA imitiert die zweimal tägliche Gabe einer sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung. Die Gesamtmenge an Wirkstoff liegt zu 50 % in nicht retardierter, schnell freisetzender Form vor, während die restlichen 50 % erst nach etwa 4 Stunden freigesetzt werden.

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen erfahrenen Arztes erfolgen.

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

Vor einer Verschreibung ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich seines kardiovaskulären Status einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz zu beurteilen. Eine umfassende Anamnese sollte Begleitmedikationen, frühere und aktuelle medizinische und psychiatrische Begleiterkrankungen oder Symptome und Familienanamnese von plötzlichen Herzerkrankungen/unerwartetem Tod und eine exakte Erfassung von Körpergröße und -gewicht vor der Behandlung in einem Wachstumsdiagramm (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) umfassen.

Laufende Überwachung

Das Wachstum, der psychische und der kardiovaskuläre Status sollten kontinuierlich überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Der Blutdruck und der Puls soll bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate in einer grafischen Darstellung dokumentiert werden.
- Körpergröße, Gewicht und Appetit sollten mindestens alle 6 Monate anhand eines Wachstumsdiagramms festgehalten werden.
- Die Entwicklung neuer oder die Verschlechterung bereits bestehender psychiatrischer Störungen sind bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Besuch zu erfassen.

Die Patienten sollten hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch von Ritalin LA überwacht werden.

Dosis titration

Zu Beginn der Behandlung mit Ritalin LA ist eine sorgfältige Dosis titration erforderlich. Die Dosis titration sollte mit der niedrigsten möglichen Dosis beginnen und in wöchentlichen Abständen in kleinen Stufen bis zum Erreichen einer verträglichen und genügend wirksamen Dosis gesteigert werden.

Wenn nach einer angemessenen Doseinstellung über einen Zeitraum von einem Monat keine Verbesserung beobachtet wird, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

Bei Auftreten einer Verschlimmerung der Symptome oder anderer schwerwiegender Nebenwirkungen muss die Dosis reduziert oder das Präparat abgesetzt werden.

Die Dosis sollte individuell an die Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so klein wie möglich zu halten.

Die Einnahme sollte nicht zu spät erfolgen, um Schlafstörungen zu vermeiden.

Bei der Behandlung von Hyperkinetischen Störungen/ADHS sollte der Zeitpunkt der Einnahme von Ritalin LA so gewählt werden, dass die Wirkung mit den Zeiten der größten schulischen und sozialen Schwierigkeiten sowie Verhaltensauffälligkeiten des Patienten zusammenfällt.

Von diesem Arzneimittel stehen mehrere Stärken zu Verfügung.

Ritalin LA sollte einmal täglich morgens oral verabreicht werden. Die empfohlene Anfangsdosis von Ritalin LA ist 20 mg. Die Behandlung mit Ritalin LA kann auch, im Ermessen des Arztes, mit einer Anfangsdosis von 10 mg begonnen werden. Die tägliche Maximaldosis von Methylphenidat ist 60 mg.

Wenn die Wirkung von Ritalin LA am späten Nachmittag oder abends zu früh nachlässt, können Verhaltensstörungen wieder auftreten. Eine kleine zusätzliche Dosis einer sofort freisetzenen Methylphenidathydrochlorid-Tablette (5 mg) am Abend kann dann helfen, dieses Problem zu beseitigen. Der Vorteil einer kleinen Dosis einer sofort freisetzenen Methylphenidat-Formulierung am Abend sollte gegenüber Einschlafstörungen abgewogen werden.

Sollte eine Nachdosierung notwendig sein, sollte in Erwägung gezogen werden, dass eine adäquate Symptomkontrolle durch eine zweimal tägliche Gabe einer sofort freisetzenen Methylphenidat-Formulierung erreicht werden könnte.

Wenn die zusätzliche Gabe einer sofort freisetzenen Methylphenidat-Formulierung am Abend notwendig ist, sollte die Behandlung mit Ritalin LA nicht fortgeführt werden, es sei denn, es ist bekannt, dass dieselbe zusätzliche Gabe auch während einer konventionellen Therapie mit äquivalenten Dosen der sofort freisetzenen Methylphenidat-Formulierung zum Frühstück/Mittag erforderlich war.

Regelmäßige Beurteilung der ADHS-Behandlung

Ritalin LA sollte regelmäßig abgesetzt werden, um das Befinden des Patienten zu beurteilen. Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, falls eine Symptomkontrolle von ADHS erforderlich ist. Die medikamentöse Behandlung sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Bei Kindern mit ADHS wird die Therapie in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt.

Ältere Patienten (ab 60 Jahren)

Ritalin LA darf nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Ritalin LA wurden nicht bei ADHS-Patienten untersucht, die älter als 60 Jahre alt sind.

Kinder unter 6 Jahren

Ritalin LA darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Ritalin LA in dieser Altersgruppe wurden nicht nachgewiesen.

Leberfunktionsstörungen

Ritalin wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht. Vorsicht ist bei diesen Patienten geboten.

Nierenfunktionsstörungen

Ritalin wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen untersucht. Vorsicht ist bei diesen Patienten geboten.

Tabelle 1

Bisherige Dosis Methylphenidat		Empfohlene Dosis Ritalin LA
IR*	MR*	
5 mg Methylphenidat zweimal täglich	10 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung	einmal täglich 10 mg
10 mg Methylphenidat zweimal täglich	20 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung	einmal täglich 20 mg
15 mg Methylphenidat zweimal täglich	30 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung	einmal täglich 30 mg
20 mg Methylphenidat zweimal täglich	40 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung	einmal täglich 40 mg
30 mg Methylphenidat zweimal täglich	60 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung	einmal täglich 60 mg

* IR: immediate release, MR: modified release

Art der Anwendung

Ritalin LA Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung können zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Sie können im Ganzen geschluckt oder alternativ durch Verteilen des Inhalts auf einer kleinen Menge Nahrung verabreicht werden.

Ritalin LA Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung dürfen nicht zerdrückt, zerkleinert oder zerkaut werden.

Darreichung durch Verteilung des Kapselinhalts auf der Nahrung

Zur erleichterten Einnahme können die Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung vorsichtig geöffnet und die Kügelchen über breiige Speisen (z. B. Apfelmus) verteilt werden. Die Speisen sollten nicht warm sein, da dadurch die Wirkstofffreisetzung beeinträchtigt werden könnte. Die Mischung aus Medikament und Nahrung sollte sofort vollständig verzehrt werden. Sie darf nicht für weitere Anwendungen aufbewahrt werden. Die verteilten Kügelchen (z. B. auf das Apfelmus) dürfen nicht gekaut oder zerkleinert werden.

Umstellung von Patienten auf Ritalin LA

Die Verabreichung von Ritalin LA als Einmaldosis führt zu einer vergleichbaren Gesamtexposition (AUC) an Methylphenidat wie die Verabreichung der gleichen Gesamtdosis an Ritalin in 2 Tagesdosen.

Die empfohlene Dosis Ritalin LA sollte der Gesamttagesdosis der sofort freisetzenen Formulierung entsprechen und die Gesamtdosis von 60 mg bei Kindern nicht überschreiten.

Die empfohlene Dosis Ritalin LA für Patienten, die von der Standard-Formulierung oder der Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung auf Ritalin LA umgestellt werden, ist wie folgt:

Siehe Tabelle 1

Tageshöchstosis Methylphenidat: 60 mg zur Behandlung von Kindern mit ADHS.

Bei anderen Methylphenidat-Dosierungsschemata sollte zur Auswahl der Anfangsdosis eine klinische Beurteilung zugrunde gelegt werden. Die Dosierung von Ritalin LA kann in wöchentlichen Intervallen von 10 mg schrittweise angepasst werden.

Hinweise

Ritalin LA sollte nicht zu spät am Morgen eingenommen werden, da es sonst Schlafstörungen verursachen kann.

Es sollte die Behandlungsmethode angewendet werden, die mit der geringsten Tagesdosis eine zufriedenstellende Symptomkontrolle erzielt.

Dauertherapie (mehr als 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht systematisch in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Behandlung mit Ritalin LA sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS wird die Therapie in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Der Arzt, der Ritalin LA über längere Zeit (über mehr als 12 Monate) bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Ritalin LA mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Kindes zu beurteilen (vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.

Dosisreduktion und Unterbrechung der Medikation

Die Behandlung muss beendet werden, wenn die Symptome nach einer geeigneten Dosisanpassung über einen Zeitraum von einem Monat nicht besser werden. Bei Auftreten einer paradoxen Verschlimmerung der Symptome oder anderer schwerwiegender Nebenwirkungen muss die Dosis reduziert oder das Präparat abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Glaukom
- Phäochromozytom
- Während der Behandlung mit Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern)

oder innerhalb von mindestens 14 Tagen nach Absetzen solcher Substanzen, da dann das Risiko einer hypertensiven Krise besteht (siehe Abschnitt 4.5)

- Hyperthyreose oder Thyreotoxikose
- Diagnose oder Anamnese von schwerer Depression, Anorexia nervosa/anorektischen Störungen, Suizidneigung, psychotischen Symptomen, schweren affektiven Störungen, Manie, Schizophrenie, psychopathischen/Borderline-Persönlichkeitsstörungen
- Diagnose oder Anamnese von schweren und episodischen (Typ I) bipolaren affektiven Störungen (die nicht gut kontrolliert sind)
- Vorbestehende Herz-Kreislaufkrankungen, einschließlich schwerer Hypertonie, Herzinsuffizienz, arterieller Verschlusskrankheit, Angina pectoris, hämodynamisch signifikanter, angeborener Herzfehler, Kardiomyopathien, Myokardinfarkt, potenziell lebensbedrohender Arrhythmien und Kanalopathien (Erkrankungen, die aufgrund von Dysfunktionen der Ionenkanäle verursacht wurden)
- Vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen, wie zum Beispiel zerebrale Aneurysmen, Gefäßanomalien einschließlich Vaskulitis oder Schlaganfall

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Behandlung mit Ritalin LA ist nicht bei allen Kindern mit ADHS indiziert und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome des Kindes in Bezug auf sein Alter vorausgehen.

Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate) bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Die Behandlung mit Ritalin LA sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Sie wird in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Patienten unter Langzeitbehandlung (d. h. über mehr als 12 Monate) müssen laufend entsprechend den Richtlinien (in den Abschnitten 4.2 und 4.4) sorgfältig überwacht werden hinsichtlich Herz-Kreislaufstatus, Wachstum, Appetit, Entwicklung von neuen oder Verschlechterung von bestehenden psychiatrischen Erkrankungen. Psychiatrische Erkrankungen, die überwacht werden sollten, werden unten beschrieben und beinhaltet (sind aber nicht begrenzt auf): motorische oder vokale Tics, aggressives oder feindseliges Verhalten, Depression, Agitiertheit, Angst, Psychose, Manie, Wahnvorstellungen, Reizbarkeit, mangelnde Spontaneität, Rückzug und übermäßige Perseveration.

Der Arzt, der Ritalin LA über längere Zeit (über mehr als 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Ritalin LA mindestens einmal im Jahr ab-

zusetzen, um das Befinden des Kindes zu beurteilen (vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.

Anwendung bei älteren Patienten

Ritalin LA darf nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ritalin LA wurden nicht bei ADHS-Patienten untersucht, die älter als 60 Jahre alt sind.

Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren

Ritalin LA darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ritalin LA wurde in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.

Herz-Kreislaufstatus

Bei Patienten, für die eine Behandlung mit Stimulanzien in Betracht kommt, sollte eine sorgfältige Anamnese erhoben werden (einschließlich Beurteilung der Familienanamnese auf plötzlichen Herz- oder unerwarteten Tod oder maligne Arrhythmien) und eine körperliche Untersuchung auf bestehende Herzerkrankungen durchgeführt werden. Wenn initiale Befunde auf eine solche Historie oder Erkrankung hinweisen, müssen diese Patienten weitergehende Herzuntersuchungen durch einen Spezialisten erhalten. Patienten, bei denen unter der Therapie mit Ritalin LA Symptome wie Palpitationen, Thoraxschmerzen bei Belastung, unklare Synkope, Dyspnoe oder andere Symptome, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen, auftreten, sollten umgehend eine kardiale Untersuchung durch einen Spezialisten erhalten.

Die Auswertung von Daten aus klinischen Studien mit Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS hat gezeigt, dass Patienten unter Methylphenidat-Behandlung häufig eine Änderung des diastolischen und systolischen Blutdrucks um über 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu den Kontrollen entwickeln. Änderungen des diastolischen und systolischen Blutdrucks wurden auch in klinischen Studiendaten bei erwachsenen Patienten mit ADHS beobachtet. Jedoch waren diese Änderungen im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen geringer (circa 2–3 mmHg relative Änderung im Vergleich zur Kontrollgruppe). Die kurz- und langfristigen klinischen Auswirkungen dieser kardiovaskulären Effekte bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt. Mögliche klinische Komplikationen können als Ergebnis der in den klinischen Studiendaten beobachteten Wirkungen nicht ausgeschlossen werden. **Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten, deren Gesundheitszustand durch Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden könnte.** Siehe Abschnitt 4.3 für Erkrankungen, bei denen eine Behandlung mit Ritalin LA kontraindiziert ist.

Der Herz-Kreislaufstatus sollte sorgfältig überwacht werden. Bei jeder Dosisanpassung und bei klinischem Bedarf und dann mindestens alle 6 Monate muss der Blutdruck und die Herzfrequenz in grafischer Darstellung dokumentiert werden.

Die Anwendung von Ritalin LA ist kontraindiziert bei bestimmten vorbestehenden Herz-Kreislaufkrankungen, **wenn nicht der Rat eines Kinderkardiologen eingeholt wurde (siehe Abschnitt 4.3).**

Plötzlicher Tod und vorbestehende kardiale Strukturauffälligkeiten oder andere schwere Herzerkrankungen

Bei Kindern, einige mit strukturellen Herzanomalien oder anderen schwerwiegenden Herzproblemen, wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Stimulanzien des Zentralnervensystems in normalen Dosierungen über plötzliche Todesfälle berichtet. Obwohl einige schwerwiegende Herzprobleme alleine schon ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Tod bedeuten können, werden Stimulanzien nicht empfohlen bei Kindern oder Jugendlichen mit bekannten strukturellen Herzanomalien, Kardiomyopathien, schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen oder anderen schwerwiegenden Herzproblemen, die sie einer erhöhten Gefährdung für die sympathomimetischen Wirkungen eines stimulierenden Arzneimittels aussetzen könnten.

Missbrauch und kardiovaskuläre Ereignisse

Der Missbrauch von Stimulanzien des zentralen Nervensystems, einschließlich Ritalin LA, kann mit plötzlichem Tod und anderen schwerwiegenden kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen assoziiert sein.

Zerebrovaskuläre Störungen

Siehe Abschnitt 4.3 für zerebrovaskuläre Bedingungen, unter denen die Ritalin LA-Anwendung kontraindiziert ist. Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (wie kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte, Begleitmedikation, die den Blutdruck erhöht) sollten bei jedem Termin auf neurologische Anzeichen und Symptome nach Behandlungsbeginn mit Ritalin LA untersucht werden.

Zerebrale Vaskulitis scheint eine sehr seltene idiosynkratische Reaktion auf eine Methylphenidat-Einnahme zu sein. Es gibt einige Hinweise, dass Patienten mit höherem Risiko identifiziert werden können. Das initiale Auftreten von Symptomen kann der erste Hinweis auf eine zugrunde liegende klinische Erkrankung sein. Eine frühe Diagnose aufgrund starker Hinweise kann das umgehende Absetzen von Ritalin LA und eine frühzeitige Behandlung ermöglichen. Die Diagnose sollte daher bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden, der unter einer Ritalin LA-Behandlung neue neurologische Symptome entwickelt, die einer zerebralen Ischämie entsprechen. Zu diesen Symptomen können schwere Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl, Schwäche, Lähmungen und Beeinträchtigungen von Koordination, Sehen, Sprechen, Sprache oder Gedächtnis zählen.

Die Behandlung mit Ritalin LA ist nicht kontraindiziert bei Patienten mit hemiplegischer Zerebralparese.

Psychiatrische Erkrankungen

Psychiatrische Komorbiditäten bei ADHS sind häufig und sollten bei der Verschreibung von Stimulanzien berücksichtigt werden. Vor Beginn der Behandlung mit Ritalin LA sollte der Patient auf bestehende psych-

iatrische Erkrankungen untersucht werden, und eine Familienanamnese hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen sollte erhoben werden (siehe Abschnitt 4.2). Im Falle des Auftretens psychiatrischer Symptome oder der Verschlimmerung einer bestehenden psychiatrischen Erkrankung sollte die Therapie mit Ritalin LA nicht fortgesetzt werden, wenn nicht der Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko für den Patienten überwiegt.

Bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Besuch ist zu kontrollieren, ob sich psychiatrische Störungen entwickelt oder verschlechtert haben; eine Unterbrechung der Behandlung könnte angebracht sein.

Verschlimmerung bestehender psychotischer oder manischer Symptome

Bei psychotischen Patienten kann die Verabreichung von Ritalin LA die Symptome von Verhaltens- und Denkstörungen verschlimmern.

Auftreten neuer psychotischer oder manischer Symptome

Behandlungsbedingte psychotische Symptome (visuelle/taktile/auditive Halluzinationen und Wahnvorstellungen) oder Manie bei Kindern und Jugendlichen ohne bekannte psychotische Erkrankung oder Manie können durch normale Dosierungen von Ritalin LA hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 4.8). Wenn manische oder psychotische Symptome auftreten, sollte an einen möglichen kausalen Zusammenhang mit Ritalin LA gedacht und ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Aggressives oder feindseliges Verhalten

Das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten oder Feindseligkeit kann durch die Behandlung mit Stimulanzien hervorgerufen werden. Patienten unter der Behandlung mit Ritalin LA sollten auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten überwacht werden, und zwar bei Behandlungsbeginn, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung. Bei Patienten, die diese Verhaltensänderungen zeigen, sollte der Arzt die Notwendigkeit einer Anpassung der Behandlung abklären. Dabei sollte bedacht werden, dass eine Dosiserhöhung oder -erniedrigung angezeigt sein kann. Eine Behandlungsunterbrechung kann erwogen werden.

Suizidalität

Patienten, bei denen während der ADHS-Behandlung Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten, sollten sofort von ihrem Arzt beurteilt werden. Es sollte eine Verschlimmerung der zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung und ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der Ritalin LA-Behandlung in Erwägung gezogen werden. Eine entsprechende Behandlung der zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung kann notwendig sein und eine Beendigung der Ritalin LA-Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden.

Angst- und Spannungszustände oder Agitiertheit

Ritalin LA wird mit der Verschlimmerung bestehender Angst- oder Spannungszustände oder Agitiertheit in Verbindung gebracht. Die klinische Bewertung von Angst- und Spannungszuständen oder Agitiertheit sollte der Anwendung von Ritalin LA vorausgehen und die Patienten sollten **regelmäßig während der Behandlung, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jeder Untersuchung auf das Auftreten oder die Verschlimmerung dieser Symptome hin untersucht werden.**

Bipolare Störungen

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Ritalin LA zur Behandlung von ADHS bei Patienten mit bipolaren Begleiterkrankungen geboten (einschließlich unbehandelter Bipolar-I-Störung oder anderer Formen der bipolaren Störung), da bei solchen Patienten Bedenken wegen einer möglichen Auslösung eines gemischten/manischen Schubs bestehen. Vor Behandlungsbeginn mit Ritalin LA sollten Patienten mit depressiven Begleitsymptomen ausreichend untersucht werden, um festzustellen, ob bei ihnen ein Risiko für bipolare Störungen besteht. Solche Untersuchungen sollten eine detaillierte psychiatrische Anamnese, einschließlich der Familienanamnese hinsichtlich Suizidalität, bipolarer Störungen und Depressionen, umfassen. **Die gründliche laufende Überwachung ist unabdingbar für diese Patienten (siehe obigen Absatz „Psychiatrische Erkrankungen“ und Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten bei jeder Dosisanpassung, mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung auf Symptome hin überwacht werden.**

Wachstum

Bei Langzeitanwendung von Ritalin LA bei Kindern wurde über mäßig verringerte Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Wirkungen von Methylphenidat auf die endgültige Größe und das endgültige Gewicht sind zurzeit unbekannt und werden untersucht.

Das Wachstum sollte bei Kindern während einer Ritalin LA-Therapie überwacht werden. Körpergröße, Gewicht und Appetit sollten entsprechend dem Alter des Kindes überwacht und mindestens alle 6 Monate in einem Wachstumsdiagramm erfasst werden. Patienten, die nicht wie erwartet wachsen oder deren Körpergröße bzw. Körpergewicht nicht erwartungsgemäß zunimmt, müssen möglicherweise ihre Behandlung unterbrechen.

Tics

Ritalin LA wurde mit der Entstehung oder der Verschlimmerung von motorischen und verbalen Tics in Verbindung gebracht. Die Verschlimmerung eines Tourette-Syndroms wurde ebenfalls beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Familienanamnese ist zu überprüfen und Kinder sollten vor der Anwendung von Ritalin LA klinisch auf Tics oder Tourette-Syndrom untersucht werden. Auch während der Behandlung mit Ritalin LA sind die Patienten regelmäßig auf die

Entstehung oder die Verschlimmerung von Tics zu überwachen. **Die Überwachung sollte bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jeder Untersuchung erfolgen.**

Krampfanfälle

Ritalin LA darf nur mit Vorsicht bei Patienten mit Epilepsie angewendet werden. Ritalin LA kann die Krampfschwelle senken, sowohl bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese als auch bei Patienten mit EEG-Auffälligkeiten ohne Krampfanfälle in der Anamnese und in seltenen Fällen auch bei Patienten, die weder Krampfanfälle noch EEG-Auffälligkeiten in der Anamnese haben. Wenn die Anfallshäufigkeit zunimmt oder neue Anfälle auftreten, sollte Ritalin LA abgesetzt werden.

Fehlgebrauch, Missbrauch und Zweckentfremdung

Patienten sollten sorgfältig hinsichtlich Zweckentfremdung, Missbrauch und Fehlgebrauch von Ritalin LA überwacht werden.

Wegen des Potenzials von Fehlgebrauch, Missbrauch und Zweckentfremdung sollte Ritalin LA bei Patienten mit bekannter Drogen- oder Alkoholabhängigkeit mit Vorsicht angewendet werden.

Chronischer Missbrauch von Ritalin LA kann zu ausgeprägter Toleranz und psychischer Abhängigkeit mit anormalem Verhalten in unterschiedlicher Ausprägung führen. Insbesondere bei parenteralem Missbrauch kann es zu akuten psychotischen Episoden kommen.

Bei der Entscheidung über eine ADHS-Behandlung sind das Patientenalter, das Bestehen von Risikofaktoren für Suchtstörungen (wie z. B. gleichzeitige oppositionelle oder Verhaltens- und bipolare Störungen), früherer oder bestehender Missbrauch zu berücksichtigen. Vorsicht ist geboten bei emotional instabilen Patienten, wie z. B. früheren Drogen- oder Alkoholabhängigen, da diese Patienten die Dosis eigenständig erhöhen könnten.

Bei einigen Patienten mit einem hohen Missbrauchsrisiko sind möglicherweise Ritalin LA oder andere Stimulanzien nicht geeignet, und eine Therapie ohne Stimulanzien sollte erwogen werden.

Absetzen

Eine sorgfältige Überwachung ist beim Absetzen des Arzneimittels erforderlich, da es dabei zur Demaskierung sowohl von Depressionen als auch von chronischer Überaktivität kommen kann. Einige Patienten benötigen möglicherweise Nachuntersuchungen über einen längeren Zeitraum.

Während des Absetzens nach missbräuchlicher Anwendung ist eine sorgfältige Überwachung notwendig, da es zu schweren Depressionen kommen kann.

Müdigkeit

Ritalin LA sollte nicht für die Prophylaxe oder Behandlung von gewöhnlichen Ermüdungszuständen angewendet werden.

Auswahl der Methylphenidat-Darreichungsform

Der behandelnde Spezialist muss auf individueller Basis und je nach gewünschter

Wirkungsdauer entscheiden, welche methylphenidathaltige Darreichungsform ausgewählt wird.

Drogenscreening

Diese methylphenidathaltigen Arzneimittel können zu einem falsch positiven Laborwert für Amphetamine führen, insbesondere bei Verwendung von Immunoassay-Methoden.

Nieren- oder Leberinsuffizienz

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Ritalin LA bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz vor.

Hämatologische Effekte

Die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Ritalin LA ist nicht vollständig bekannt. Bei Vorliegen einer Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie oder anderen Veränderungen einschließlich der Hinweise auf Nieren- oder Lebererkrankungen ist an einen Abbruch der Behandlung zu denken (siehe Abschnitt 4.8).

Priapismus

Im Zusammenhang mit methylphenidathaltigen Arzneimitteln, vor allem in Verbindung mit einer Veränderung des Behandlungsregimes von Methylphenidat, wurde über andauernde und schmerzhafte Erektionen berichtet. Patienten, die abnormal verlängerte oder häufige und schmerzhafte Erektionen erleiden, sollten unverzüglich einen Arzt aufsuchen.

Sonstige Bestandteile:

Diese Arzneimittel enthalten Sucrose (Saccharose): Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten diese Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es ist nicht bekannt, wie Ritalin LA die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln beeinflussen kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Ritalin LA mit anderen Arzneimitteln, besonders bei solchen mit enger therapeutischer Breite, angewendet wird.

Methylphenidat wird nicht in klinisch relevantem Ausmaß von Cytochrom P450 abgebaut. Induktoren oder Hemmer des Cytochroms P450 haben voraussichtlich keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Methylphenidat. Umgekehrt hemmen die D- und L-Enantiomere von Methylphenidat die Cytochrome P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A nicht in relevantem Ausmaß.

Es liegen jedoch Berichte mit Hinweisen vor, dass Methylphenidat den Metabolismus von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ, Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Primidon) und einigen Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren) hemmen kann. Bei Beginn oder Absetzen einer Ritalin LA-Therapie kann es erforderlich werden, die Dosis dieser Mittel, die bereits genommen werden, anzupassen und die Wirkstoffkonzentrationen im Plasma zu bestimmen (bzw. bei Cumarin die Koagulationszeiten).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Blutdrucksenkende Mittel

Ritalin LA kann die antihypertensive Wirkung von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck abschwächen.

Anwendung mit Mitteln, die den Blutdruck erhöhen

Vorsicht ist geboten, wenn mit Ritalin LA behandelte Patienten mit einem anderen Wirkstoff behandelt werden sollen, der ebenfalls den Blutdruck erhöhen kann (s. a. die Abschnitte zu kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen in Abschnitt 4.4).

Wegen des Risikos einer möglichen hypertensiven Krise ist Ritalin LA bei Patienten, die (derzeit oder in den vorhergehenden 2 Wochen) mit MAO-Hemmern behandelt werden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung mit Alkohol

Alkohol kann die ZNS-Nebenwirkungen von psychoaktiven Arzneimitteln einschließlich Ritalin LA verstärken. Daher ist es während des Behandlungszeitraums für die Patienten angebracht, keinen Alkohol zu sich zu nehmen.

Im Fall von sehr hohen Alkoholkonzentrationen kann sich das kinetische Profil zu einem Profil, ähnlich dem sofort-freisetzenden, ändern.

Anwendung mit Narkotika

Während einer Operation besteht das Risiko einer plötzlichen Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Wenn eine Operation geplant ist, sollte Ritalin LA nicht am Tag der Operation angewendet werden.

Anwendung mit zentral wirksamen alpha-2-Agonisten (z. B. Clonidin)

Die Langzeitsicherheit der Anwendung von Ritalin LA in Kombination mit Clonidin oder anderen zentral wirksamen alpha-2-Agonisten wurde nicht systematisch untersucht.

Anwendung mit dopaminergen Wirkstoffen

Bei der Anwendung von Ritalin LA zusammen mit dopaminergen Wirkstoffen, einschließlich antipsychotisch wirksamen, ist Vorsicht geboten.

Da die Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentrationen zu den vorrangigen Wirkungen von Ritalin LA gehört, kann die Substanz zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen führen, wenn sie gleichzeitig mit direkten und indirekten Dopaminagonisten (einschließlich DOPA und trizyklischen Antidepressiva) oder mit Dopaminantagonisten (einschließlich Antipsychotika) verabreicht wird.

Antazida

Bei gleichzeitiger Gabe von Antazida ist wahrscheinlich mit einer erheblich verschlechterten Resorption von Methylphenidat zu rechnen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten aus einer Kohortenstudie mit insgesamt etwa 3.400 im ersten Trimenon exponierten Schwangerschaften deuten nicht auf ein insgesamt erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern hin. Die Häufigkeit kardialer Fehlbildun-

gen war leicht erhöht (gepooltes adjustiertes relatives Risiko 1,3; 95 %-KI: 1,0–1,6), entsprechend 3 zusätzlichen Kindern mit kongenitaler kardialer Fehlbildung auf 1.000 Frauen, die Methylphenidat im ersten Trimenon erhalten, im Vergleich zu nicht exponierten Schwangerschaften.

Es liegen Spontanberichte von kardiorespiratorischer Toxizität bei Neugeborenen vor, insbesondere wurde von fetaler Tachykardie und Atemnot berichtet.

Tierexperimentelle Studien haben nur bei mütterlicherseits toxischen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Ritalin LA wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen, es sei denn, es ist klinisch entschieden, dass eine Verschiebung der Behandlung ein größeres Risiko für die Schwangerschaft bedeutet.

Stillzeit

Methylphenidat wurde in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Methylphenidat behandelt wurden.

Es ist ein Fall eines Säuglings bekannt, der eine unspezifische Gewichtsabnahme während des Anwendungszeitraums entwickelte, sich nach Absetzen der Methylphenidat-Behandlung durch die Mutter aber erholte und wieder zunahm. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Aus Sicherheitsgründen muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestellt oder die Ritalin LA-Behandlung unterbrochen oder abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die stillende Mutter gegeneinander abgewogen werden müssen.

Fertilität

Es sind keine humanen Daten zur Auswirkung von Methylphenidat auf die Fertilität verfügbar. In Tierstudien konnten keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ritalin LA verbessert die Aufmerksamkeit. Dennoch kann Ritalin LA Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationschwierigkeiten, Diplopie, verschwommenes Sehen, Halluzinationen und andere ZNS-Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Ritalin LA hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten vor diesen möglichen Effekten gewarnt werden und beim Auftreten dieser Effekte potenziell gefährliche Aktivitäten wie das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle auf Seite 6 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus klinischen Studien und als spontane Berichte nach der Zulassung sowohl im

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, thrombozytopenische Purpura
Nicht bekannt	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen wie angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, Ohrenschwellung, bullöse Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen, Urtikaria, Pruritus*, Rash und Hautausschläge*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*	
Sehr häufig	Appetitverlust**
Häufig	Anorexie, mäßige Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums bei längerer Anwendung bei Kindern*
Psychiatrische Erkrankungen*	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit, Nervosität
Häufig	Abnormes Verhalten, Aggression*, Erregung*, Anorexie, Ängstlichkeit*, Depression*, Reizbarkeit, Affektlabilität, Ruhelosigkeit**, Schlafstörungen**, Libidoabnahme***, Panikattacken***, Stress**, Bruxismus***
Gelegentlich	Hypervigilanz, auditive, visuelle und taktile Halluzinationen*, Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Ärger, Suizidgedanken, Weinerlichkeit, Halluzinationen, psychotische Erkrankungen*, Tics* oder Verschlechterung bestehender Tics des Tourette-Syndroms*, Anspannung***
Selten	Manie*, Desorientiertheit, Libidostörungen
Sehr selten	Suizidversuch (einschließlich vollendetem Suizid)*, transiente depressive Stimmung*, abnormes Denken, Apathie, repetitive Verhaltensweisen, übermäßiges Fokussieren
Nicht bekannt	Wahnvorstellungen*, Denkstörungen*, Verwirrheitszustand, Abhängigkeit, Logorrhö. Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger mit schnell freisetzenden Formulierungen.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Tremor**, Somnolenz, Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität
Gelegentlich	Sedierung, Akathisie***
Sehr selten	Konvulsionen, choreatisch-athetotische Bewegungen, reversible ischämisch-neurologische Ausfälle, malignes neuroleptisches Syndrom (MNS; die Berichte wurden nicht ausreichend dokumentiert und in den meisten Fällen erhielten die Patienten zusätzlich andere Wirkstoffe, so dass die Rolle von Methylphenidat in diesen Fällen unklar ist.)
Nicht bekannt	Zerebrovaskuläre Erkrankungen* (einschließlich Vaskulitis, Hirnblutungen, zerebrale Arteriitis, zerebraler Verschluss und zerebrovaskuläre Ereignisse), Grand-mal-Anfälle*, Migräne, Dysphemie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Diplopie, verschwommenes Sehen
Selten	Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen
Herzerkrankungen	
Häufig	Tachykardie**, Palpitationen, Arrhythmien
Gelegentlich	Brustschmerzen
Selten	Angina pectoris
Sehr selten	Herzstillstand, Myokardinfarkt
Nicht bekannt	Supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen
Gefäßerkrankungen*	
Häufig	Hypertonie, periphere Kälte**
Sehr selten	Zerebrale Arteriitis und/oder Verschluss, Raynaud-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit**, Mundtrockenheit**
Häufig	Bauchschmerzen, Magenbeschwerden, Erbrechen, Dyspepsie***, Zahnschmerzen***, Diarrhö (diese Erscheinungen treten normalerweise zu Behandlungsbeginn auf und können sich durch begleitende Nahrungsaufnahme lindern lassen)
Gelegentlich	Obstipation

Zusammenhang mit Ritalin LA als auch mit anderen methylphenidathydrochloridhaltigen Arzneimitteln gemeldet wurden. Sollte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit Ritalin LA und anderen methylphenidathaltigen Arzneimitteln unterscheiden, wird die höchste Frequenz aus beiden Datenbanken verwendet. Die Tabelle ist für Kinder, Jugendliche und Erwachsene gültig.

Häufigkeitsangaben:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei der Behandlung von Patienten mit einer Überdosierung muss auch der verzögert freisetzende Anteil der Methylphenidat-Formulierung berücksichtigt werden.

Anzeichen und Symptome

Eine akute Überdosierung kann, hauptsächlich durch eine Überstimulation des zentralen und sympathischen Nervensystems bedingt, zu Erbrechen, Erregung, Tremor, Hyperreflexie, Muskelzuckungen, Konvulsionen (auf die ein Koma folgen kann), Euphorie, Verwirrung, Halluzinationen, Delirium, Schwitzen, Flush, Kopfschmerzen, Hyperpyrexie, Tachykardie, Herzklopfen, kardialer Arrhythmie, Hypertonie, Mydriasis, Trockenheit der Schleimhäute und Rhabdomyolyse führen.

Behandlung

Es gibt kein spezielles Antidot für eine Methylphenidat-Überdosierung.

Die Behandlung besteht aus geeigneten unterstützenden Maßnahmen.

Der Patient muss vor Selbstverletzung und vor äußeren Stimuli geschützt werden, die die bereits vorhandene Überstimulation noch verschlimmern könnten. Wenn die Anzeichen und Symptome nicht zu schwerwiegend sind und der Patient bei Bewusstsein ist, kann der Magen durch Auslösen von Erbrechen oder durch eine Magenspülung entleert werden. Vor Durchführung der Magenspülung müssen Agitiertheit und Anfälle ggf. unter Kontrolle gebracht und die Atemwege freigehalten werden. Andere Maßnahmen zur Entgiftung des Darms sind die Verabreichung von Aktivkohle und eines Abführmittels. Bei Auftreten einer schweren Intoxikation ist vor Einleitung der Magenspülung eine sorgfältig titrierte Dosis eines Benzodiazepins zu geben.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Erkrankungen der Leber und Galle	
Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte
Sehr selten	Anormale Leberfunktion einschließlich Leberkoma
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose**, Alopezie, Pruritus, Rash, Urtikaria
Gelegentlich	Angioneurotisches Ödem, Erkrankungen mit Blasenbildung, schuppende Erkrankungen
Selten	Fleckiger Ausschlag, Erythem
Sehr selten	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgien
Gelegentlich	Myalgie, Muskelzuckungen, Muskelverspannungen***
Sehr selten	Muskelkrämpfe
Nicht bekannt	Trismus***
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Hämaturie
Nicht bekannt	Inkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse	
Selten	Gynäkomastie
Nicht bekannt	Erektile Dysfunktion, Priapismus, verstärkte Erektion und Dauererektion
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Husten, Rachen- und Kehlkopfschmerzen, Dyspnoe**
Nicht bekannt	Epistaxis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Nasopharyngitis
Gelegentlich	Gastroenteritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Fieber, Wachstumsverzögerungen bei Langzeitanwendung bei Kindern*, Gefühl der inneren Unruhe***, Müdigkeit**, Durst***
Gelegentlich	Brustschmerzen
Sehr selten	Plötzlicher Herztod*
Nicht bekannt	Brustbeschwerden, Hyperpyrexie
Untersuchungen	
Häufig	Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (üblicherweise eine Erhöhung)*, Gewichtsverlust*
Gelegentlich	Herzgeräusche*, erhöhte Leberenzyme
Sehr selten	Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, reduzierte Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl pathologisch

* Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

** Nebenwirkungen in klinischen Studien mit erwachsenen Patienten, die mit einer höheren Frequenz als bei Kindern und Jugendlichen auftraten.

*** Auf der Grundlage der in ADHS-Studien bei Erwachsenen berechneten Häufigkeit (es wurden keine Fälle in pädiatrischen Studien berichtet).

Eine intensivmedizinische Versorgung muss gewährleistet sein, um Kreislauf und Atmung aufrecht zu erhalten; bei Hyperpyrexie kann eine äußerliche Kühlung erforderlich sein.

Die Wirksamkeit einer Peritoneal-Dialyse oder extrakorporalen Hämodialyse bei einer Überdosierung von Ritalin LA ist nicht nachgewiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Psychostimulanzien und Nootropika, zentral wirkende Sympathomimetika

ATC-Code: N06B A04

Wirkmechanismus

Der in Ritalin LA enthaltene Wirkstoff Methylphenidat ist ein Psychostimulans mit ausgeprägteren Effekten auf zentrale als auf motorische Aktivitäten. Chemisch gesehen stellt er einen basischen Ester der Phenylethylamin-Skelett, das für die amphetaminähnlichen Wirkungen verantwortlich gemacht wird. Die Molekülstruktur von Methylphenidat zeigt zwei Asymmetriezentren und tritt daher in vier Stereoisomeren auf. Die pharmakodynamisch aktive Konfiguration ist die threo-Form. Das D-Isomer ist pharmakologisch aktiver als das L-Isomer.

Tierexperimentell wirkt Methylphenidat indirekt sympathomimetisch durch Freisetzung von Noradrenalin aus intraneuronalen Speichern adrenerger Neurone und Hemmung der Wiederaufnahme. Dosisabhängig, d. h. mit steigender Konzentration im Zentralnervensystem, setzt Methylphenidat auch Dopamin frei und hemmt dessen Wiederaufnahme. Anders als bei Amphetamin werden bei Tieren, die mit Reserpin vorbehandelt wurden, keine Katecholamine durch Methylphenidat freigesetzt. Dies bedeutet, dass durch Methylphenidat induzierte Stereotypen mit Reserpin unterbunden werden können.

Der Wirkmechanismus beim Menschen ist nicht vollständig geklärt; es wird jedoch vermutet, dass der Effekt auf einer Inhibierung der Dopamin-Wiederaufnahme im Striatum zurückzuführen ist, ohne dass eine Freisetzung von Dopamin ausgelöst wird. Der Mechanismus, durch den Ritalin LA die kognitiven Effekte und Verhaltenseffekte hervorruft, ist nicht eindeutig nachgewiesen.

Die indirekt sympathomimetische Wirkung von Methylphenidat beim Menschen kann zu Blutdruckanstieg, Pulsfrequenzbeschleunigung und Verminderung des Tonus der Bronchialmuskulatur führen. Diese Wirkungen sind in der Regel nicht sehr stark ausgeprägt. Die zentralstimulierende Wirkung äußert sich unter anderem in einer Steigerung der Konzentrationsfähigkeit, Leistungs- und Entscheidungsbereitschaft, psychophysischer Aktivität sowie in Unterdrückung von Müdigkeit und körperlicher Abgeschlagenheit. Insbesondere bei missbräuchlicher Anwendung kann dies zu einer Verknennung der Grenzen des Leistungsvermögens bis hin zum Zusammenbruch physiologischer Funktionssysteme, bei Überdosierung zum Tode führen. Methylphenidat kann den Appetit vermindern und bei hoher Dosierung zu Körpertemperaturanstieg führen. Ebenfalls bei hoher Dosierung bzw. nach längerem Gebrauch können Verhaltensstereotypen ausgelöst werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ritalin LA enthält ein Racemat aus D-Methylphenidat und L-Methylphenidat im Verhältnis 1 : 1.

Resorption

Nach oraler Gabe von Ritalin LA (Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung) an Kinder mit ADHS und Erwachsene wird Methylphenidat schnell resorbiert und führt zu einem bimodalen Konzentrations-Zeit-Profil im Plasma (d. h. zwei ausgeprägte Spitzen mit etwa vier Stunden Abstand). Bei Kindern und Erwachsenen ist die relative Bioverfügbarkeit von Ritalin LA nach einer Gabe einmal am Tag mit der Gabe der gleichen Gesamtdosis von Ritalin oder Methylphenidat-Tabletten zweimal am Tag vergleichbar.

Die Schwankungen zwischen Peak und tatsächlicher Methylphenidat-Plasmakonzentration sind bei einmal täglicher Gabe von Ritalin LA geringer als bei zweimaliger Gabe von Ritalin-Tabletten.

Nahrungseinfluss

Ritalin LA Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung können zusammen mit oder

ohne Nahrung eingenommen werden. Nach Verabreichung von Ritalin LA entweder mit einem fettreichen Frühstück oder mit Apfelsmus wurden keine pharmakokinetischen Unterschiede im Vergleich zur Verabreichung im nüchternen Zustand beobachtet. Hinweise auf ein Dosis-Dumping in An- oder Abwesenheit von Nahrung liegen nicht vor.

Bei Patienten, die nicht in der Lage sind Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung zu schlucken, kann der Inhalt der Kapsel auf breiige Nahrung (z. B. Apfelsmus) gestreut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Im Blut verteilen sich Methylphenidat und seine Metaboliten auf Plasma (57 %) und Erythrozyten (43 %). Die Bindung von Methylphenidat und seinen Metaboliten an Plasmaproteine ist mit 10–33 % gering. Das Verteilungsvolumen beträgt $2,65 \pm 1,11$ l/kg für D-MPH und $1,80 \pm 0,91$ l/kg für L-MPH. Methylphenidat überwindet die Blut-Hirn-Schranke leicht.

Biotransformation

Methylphenidat wird schnell und nahezu vollständig durch die Carboxylesterase CES1A1 metabolisiert. Es wird vornehmlich zu Ritalinsäure abgebaut. Maximale Plasmaspiegel der Ritalinsäure werden ca. 2 Stunden nach der Einnahme erreicht und sind 30- bis 50-mal höher als die von Methylphenidat. Die Halbwertszeit von Ritalinsäure ist ca. zweimal so lang wie die von Methylphenidat und die systemische Clearance beträgt 0,17 l/h/kg. Dadurch ist eine Akkumulation bei Patienten mit Niereninsuffizienz möglich. Da Ritalinsäure geringe oder gar keine pharmakodynamische Aktivität besitzt, spielt dies therapeutisch eine untergeordnete Rolle. Nur geringe Mengen von hydroxilierten Metaboliten (z. B. Hydroxymethylphenidat und Hydroxyritalinsäure) sind nachweisbar.

Die therapeutische Aktivität scheint hauptsächlich auf Methylphenidat beschränkt zu sein.

Elimination

Methylphenidat wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 2 Stunden eliminiert. Die systemische Clearance beträgt $0,40 \pm 0,12$ l/h/kg für D-MPH und $0,73 \pm 0,28$ l/h/kg für L-MPH. Nach der oralen Gabe werden innerhalb von 48–96 Stunden 78–97 % der Dosis im Urin und 1–3 % in den Fäzes in Form von Metaboliten ausgeschieden. Nur kleine Mengen (< 1 %) von unverändertem Methylphenidat erscheinen im Urin. Der Großteil der Dosis wird in den Urin vermutlich pH-unabhängig als Ritalinsäure (60–86 %) ausgeschieden.

Es gibt anscheinend keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Methylphenidat zwischen Kindern mit Hyperkinetischen Störungen/ADHS und gesunden erwachsenen Probanden. Die Eliminationsdaten von Patienten mit einer normalen Nierenfunktion lassen vermuten, dass die renale Eliminierung von nicht verstoffwechseltem Methylphenidat durch eine gestörte Nierenfunktion kaum beeinflusst wird. Die renale Ausschei-

dung des Hauptmetaboliten Ritalinsäure kann möglicherweise beeinflusst werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Methylphenidat wird als möglicherweise teratogen beim Kaninchen angesehen. Spina bifida mit Fehlstellungen der hinteren Gliedmaßen wurden in zwei verschiedenen Würfen bei einer Dosis von 200 mg/kg/Tag beobachtet. Diese Dosis war auf mg/kg-Basis etwa 116-fach höher als die maximal beim Menschen empfohlene Dosis von 60 mg. Die systemische Exposition (AUC) von DL-Methylphenidat beim Kaninchen betrug bei 200 mg/kg/Tag das 5,1-Fache der extrapolierten maximalen humantherapeutischen Exposition nach Gabe von 60 mg. Die Exposition bei der nächst niedrigeren Dosis, bei der keine Spina bifida beobachtet wurde, betrug das 0,72-Fache der extrapolierten maximalen Exposition beim Menschen. In einer zweiten Studie, die mit der hohen, als maternaltoxisch beurteilten Dosis von 300 mg/kg durchgeführt wurde, wurden bei 12 Würfen mit 92 lebenden Feten keine Spina bifida beobachtet. Hier war die systemische Exposition (AUC) bei 300 mg/kg 7,5-fach höher als die extrapolierte maximale humantherapeutische Exposition.

Aus den Studien zur Genotoxizität lässt sich kein besonderes Risiko für den Menschen ableiten.

Die wiederholte orale Gabe von Methylphenidat in einer Dosis von 50 mg/kg/Tag (29-fach höher als die maximal beim Menschen empfohlene Dosis) bei jungen Ratten bewirkte eine Erniedrigung der spontanen Bewegungsaktivität aufgrund einer gesteigerten pharmakologischen Aktivität von Methylphenidat. Die Exposition (AUC) bei dieser Dosis war 15,1-fach höher als die extrapolierte maximale humantherapeutische Exposition bei der höchsten empfohlenen Dosis von 60 mg. Nur bei weiblichen Ratten und in der höchsten Dosis von 100 mg/kg/Tag (58-fach höher als die maximal beim Menschen empfohlene Dosis) wurde ein Defizit der Lernfähigkeit bei bestimmten Aufgaben beobachtet. Bei dieser Dosis betrug die systemische Exposition das 40,1-Fache der extrapolierten maximalen Exposition beim Menschen. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt.

Im Gegensatz zu diesen präklinischen Befunden wird Methylphenidat von Kindern mit ADHS bei Langzeitgabe gut vertragen und die Schulleistung wird verbessert. Die klinische Erfahrung deutet daher nicht darauf hin, dass die Ergebnisse in Bezug auf die Lernfähigkeit und das Verhalten von Ratten klinisch relevant sind.

Daten zu Karzinogenität

In Lebenszeitstudien zur Karzinogenität mit Ratten und Mäusen wurde nur bei männlichen Mäusen eine vermehrte Anzahl von malignen Lebertumoren festgestellt. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

Methylphenidat beeinflusste nicht die Reproduktionsleistung oder die Fertilität, wenn in gering mehrfach erhöhter Menge der klinischen Dosis verabreicht.

Schwangerschaft – Embryonale/Fetale Entwicklung

Methylphenidat wurde nicht als teratogen bei Ratten eingestuft. Bei Ratten mit mütterlicherseits toxischen Dosen wurde fetale Toxizität (z. B. totaler Wurfverlust) und Mütter-Toxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Gelatine, Macrogol 6000, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1 : 1), Talkum, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat, Zucker-Stärke-Pellets; zusätzlich in Ritalin LA 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung: Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172, gelb), Eisen(II,III)-oxid (E 172, schwarz), Eisen(III)-oxid (E 172, rot); zusätzlich in Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung: Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172, gelb).

Drucktinte: Schellack, Kaliumhydroxid, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172, rot), Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172, gelb).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Runde HDPE-Flaschen mit 28 und 30 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung und 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit kindersicherem PP-Verschluss.

Packungsgrößen

Ritalin LA 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

Packung mit 28 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 30 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 56 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 56 (2 \times 28) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 60 (2 \times 30) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Klinikpackung mit 1000 (10 \times 100) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

Packung mit 28 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 30 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 56 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 56 (2 \times 28) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Packung mit 60 (2 × 30) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 84 (3 × 28) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Klinikpackung mit 1000 (10 × 100) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

Packung mit 28 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 30 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 56 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 56 (2 × 28) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 60 (2 × 30) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Klinikpackung mit 1000 (10 × 100) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

Packung mit 28 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 30 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 56 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 56 (2 × 28) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Klinikpackung mit 1000 (10 × 100) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Es werden möglicherweise nicht alle Stärken und Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
 Von-Humboldt-Str. 1
 64646 Heppenheim
 Telefon: 062 52/95 70 00
 Fax: 062 52/95 88 44
 E-Mail: kontakt@infectopharm.com
 Internet: www.infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ritalin LA 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 77239.00.00

Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 67249.00.00

Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 67250.00.00

Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 67251.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Ritalin LA 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Datum der Erteilung der Zulassung:

28. Januar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. November 2016

Ritalin LA 20 mg, – 30 mg, – 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Datum der Erteilung der Zulassung:

31. August 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. November 2016

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig entsprechend Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung

WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans steht für dieses Arzneimittel eine behördlich genehmigte Webseite für Ärzte zum Einsatz von methylphenidathaltigen (MPH) Präparaten zur Verfügung. Bei den auf der Webseite aufgeführten Maßnahmen handelt es sich um zusätzliche, im Rahmen des Risk Management Plans beauftragte, risikominimierende Maßnahmen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt